



(19) BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

(12) Offenlegungsschrift
(10) DE 41 26 543 A 1

(51) Int. Cl. 5:
A 61 K 31/415
C 07 D 231/54
C 07 D 231/12

DE 41 26 543 A 1

(21) Aktenzeichen: P 41 26 543.2
(22) Anmeldetag: 10. 8. 91
(43) Offenlegungstag: 11. 2. 93

(71) Anmelder:

Chemische und Pharmazeutische Fabriken
Fahlberg-List GmbH, O-3013 Magdeburg, DE

(72) Erfinder:

Kästner, Gerd; Runge, Hans-Joachim, Dr.rer.nat.,
O-3033 Magdeburg, DE; Lücke, Lothar, Dr.rer.nat.,
O-3090 Magdeburg, DE; Loose, Sylva, O-1100 Berlin,
DE; Schewe, Christiane, Dr.; Schewe, Tankred, Prof.
Dr., O-1140 Berlin, DE

(54) 3(5)-(Hydroxyaryl)-pyrazole und ihre Verwendung als Wirkstoffe in Arzneimittel

(57) Die Erfindung betrifft die Verwendung von 3(5)-(Hydroxyaryl)-pyrazolen (I), die am Arylest und/oder am Pyrazolring mit verschiedenen Resten substituiert sein können, als Wirkstoffe für Arzneimittel. Die I sind gleichzeitig Lipoxygenase- und Cyclooxygenasehemmer und können zur Behandlung und/oder Prophylaxe verschiedenartiger Krankheiten, wie z. B. Asthma bronchiale, entzündlichen und allergischen Erkrankungen, Hautkrankheiten u. a., verwendet werden. Die Herstellung der Wirkstoffe kann auf relativ einfachen Wegen nach allgemein bekannten Methoden der organischen Synthesechemie erfolgen.

DE 41 26 543 A 1

Beschreibung

Anwendungsgebiet der Erfindung

5 Die Erfindung betrifft die Verwendung von 3(5)-(Hydroxyaryl)-pyrazolen als pharmazeutische Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimittel für die Human- und Veterinärmedizin. Die erfindungsgemäßen Verbindungen wirken über eine Hemmung der Lipoxygenasen und der Cyclooxygenase und können zur Therapie von allen Formen des Asthma bronchiale, von entzündlichen Prozessen, von allergischen Erkrankungen im weitesten Sinne und von anderen Erkrankungen herangezogen werden.

10

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß die durch die Enzymfamilie der Lipoxygenasen gebildeten Oxygenierungsprodukte der Arachidonsäure und anderer Polyenfettsäuren maßgeblich am Symptomkomplex einer Vielzahl von entzündlichen und allergischen Prozessen sowie anderen Störungen beteiligt sind (vgl. Samuelsson, B. u. a.: Science 237, 1171–6 (1987); Parker, C.W.: Ann. Rev. Immunol. 5, 65–84 (1987); Drazen, J.M., Austen, K.F.: Am. Rev. Respir. bis. 136, 985–98 (1987); Hagmann, W., Keppler, D.: The Liver, Biology and Pathobiology, 2nd Ed. (I.M. Arias et al., eds.), Raven Press, New York, 1988, S. 793–806; Malle, E. u. a.: Int. J. Biochem. 19, 1013–22 (1987); Feuerstein, G., Hallenbeck, S.M.: FASEB J. 1, 186–92 (1987)). Daraus leitet sich ab, daß durch Hemmung der Lipoxygenasenreaktion günstige therapeutische Effekte bei der medikamentösen Behandlung der entsprechenden Erkrankungen erzielt werden können.

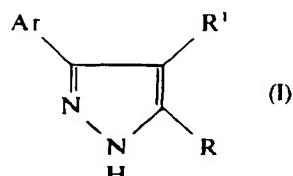
Bekannte Lipoxygenasehemmer, wie Nordihydroguajaretsäure, 3-Amino-1-(3-trifluormethylphenyl)-pyrazolin, Phenidon und 5,8,11,14-Eikosatetrainsäure, zeigen entweder keine hinreichenden therapeutischen Effekte in vivo oder sind zu toxisch. Auch neuere Entwicklungen von Lipoxygenasehemmern brachten aus den gleichen Gründen noch keinen Durchbruch. Andererseits ergibt sich aus dem gegenwärtigen Stand der Forschungen auf dem Gebiet des Arachidonsäurestoffwechsels, daß Lipoxygenasehemmer größere Chancen für eine Arzneimitteltentwicklung bieten als die hochspezifisch wirkenden Rezeptorantagonisten für Lipoxygenaseprodukte, da letztere immer nur eine einzige Gruppe von Entzündungsmediatoren ausschalten, wohingegen ein Lipoxygenasehemmer gleichzeitig die Biosynthese mehrerer dieser Mediatoren (Leukotriene B₄, Peptidoleukotriene, Lipoxine, verschiedene Hydroxyeikosatetraensäuren, Octadecanoide u. a.) unterdrückt. Von besonderem Interesse sind auch solche Lipoxygenasehemmer, die gleichzeitig den Cyclooxygenaseweg des Arachidonsäurestoffwechsels hemmen. Diese sogenannten Dualhemmer sind als "nicht-steroidale Antiphlogistika der zweiten Generation" denen der ersten Generation (selektive Cyclooxygenasehemmer, wie Acetylsalicylsäure, Indometacin u. a.) dadurch überlegen, daß eine gleichzeitige Stimulierung des Lipoxygenaseweges und dadurch bedingte proinflammatorische und asthmatische Wirkung (vgl. Higgs, G.A.: Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine 13, 89–92 (1984); Szczeklik, A.: Eur. Respir. J. 3, 588–93 (1990)) nicht auftreten können.

In neuer Zeit sind einige solcher Dualhemmer, die verschiedenen Klassen der organischen Chemie angehören, bekannt geworden. Von Pyrazolderivaten sind seit längerer Zeit pharmakologische Eigenschaften bekannt und mehrfach in zusammengefaßter Form beschrieben worden (z. B. Batulin, Ju.M., Grandberg, I.I., Kost, A.N.: Izv. Timirjazevskoj Sel'skochozjastvennoj Akad. 1967 (4) 174–88; Orth, R.E.: J. Pharm. Sci. 57, 537–56 (1968)). Diese Übersichten belegen eine breit gefächerte pharmakologische Wirkung von Pyrazolderivaten, die Vertreter mit carcinostatischen, antiviralen und entzündungshemmenden Eigenschaften sowie mit Wirkung auf das Zentralnervensystem umfaßt. In den deutschen Patentschriften DE 8 56 297, DE 9 31 284 und DE 9 32 909 sind auch Pyrazolderivate für pharmazeutische Zwecke mit bakteriziden und fungiziden Eigenschaften beschrieben. Pyrazolderivate mit lipoxygenase- und/oder cyclooxygenasehemmenden Eigenschaften sind erst in jüngerer Zeit bekanntgeworden, so z. B. das 1-Phenylpyrazolidon (Blackwell, G.J.; Flower, R.J.: Prostaglandins 16, 417–25 (1978)), verschiedene Amino-1-/3-(trifluormethyl)phenyl-/2-pyrazollne (Higgs, G.A. u. a.: Biochem. Pharmac. 28, 1959–61 (1979), Copp, F.C. u. a.: Biochem. Pharmac. 33, 339–40 (1984)), aber auch 3-(1,5-Diaryl-3-pyrazolyl)-N-hydroxypropionsäureamide (EP 02 93 220, EP 02 93 221) und einige Pyrazolcarbonsäurehydrazide (Tihanyi, E. u. a.: Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther. 19, 433–9 (1984)).

Aufgabe der Erfindung

Aufgabe der Erfindung ist es, neue pharmakologisch hochwirksame, wenig toxische und bequem herstellbare Dualhemmer aus der Gruppe der Pyrazole zur Verfügung zu stellen.

Überraschenderweise wurde gefunden, daß die 3(5)-(Hydroxyaryl)pyrazole der allgemeinen Formel I,



in der Ar einen 2-Hydroxyphenylrest, der mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, wie z. B. Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, CF₃, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, einer 3-bis 6-gliedrigen Alkylenbrücke zwischen zwei benachbarten Kohlenstoffatomen oder mit einem kondensierten Benzenring versehene kann,

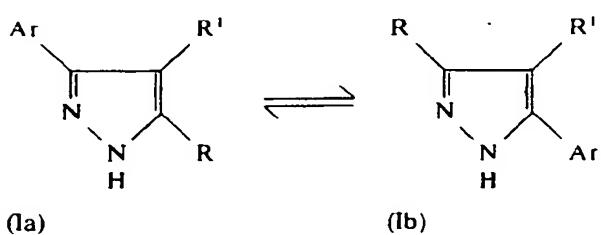
R Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Naphthyl, wobei Phenyl- und Naphthylreste ggf. durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten, wie z. B. Alkyl, Alkoxy, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, OH, substituiert sein können.

R¹ Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl und

R und R' zusammen eine 3- bis 5-gliedrige Alkylenbrücke darstellen können.

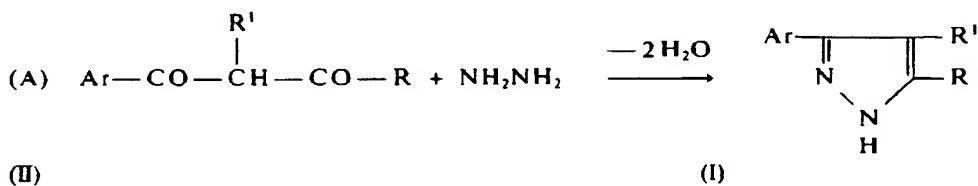
bedeuten, gleichzeitig sowohl Lipoxygenasen als auch die Cyclooxygenase hemmen, wobei die Hemmung der 5-Lipoxygenase bereits bei niedrigeren Konzentrationen (μM -Bereich) auftritt.

Für den Fachmann ist ersichtlich, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen in einem Tautomerengleichgewicht vorliegen können, wie in den allgemeinen Formeln Ia und Ib dargestellt ist. Unter



normalen Bedingungen sind die beiden einzelnen Individuen jedoch nicht zu isolieren. Die Erfindung schließt beide tautomeren Formen ein. Zur Vereinfachung werden in dieser Erfindungsbeschreibung die erfundungsge-mäßen Verbindungen in Form der Formel 1a geschrieben.

Die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit den oben angegebenen Bedeutungen für Ar, R und R' sind zum Teil bekannt (Baker, W., Harborne, J.B., Ollis, W.D.: J. Chem. Soc. 1952, 1303; DE 8 56 297; DE 9 31 284; DE 9 32 909; GB 7 07 669; Ingle, V.N.: J. Indian Chem. Soc. 65, 852 (1988)), ein großer Teil davon ist jedoch neu. Sie können nach verschiedenen bekannten Methoden hergestellt werden. Am einfachsten werden sie nach der allgemeinen Standardmethode zur Herstellung von Pyrazolen, wie sie in jedem einschlägigen Lehrbuch beschrieben ist, durch Umsetzen entsprechender β -Dicarbonylverbindungen bzw. deren funktionellen Derivaten, wie z. B. Enolethern, Acetalen, Enaminen u. a., mit Hydrazinhydrat oder dessen wäßrigen oder alkoholischen Lösungen oder Hydrazinium-salzen, wie z. B. Hydraziniumchlorid, -sulfat oder -acetat, in wäßriger, alkoholischer oder wäßrig-alkoholischer Lösung bei Raumtemperatur oder unter Erwärmen erhalten (s. Behr, S., Fusco, R., Jarboe, C.A.: The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol. 22, Pyrazoles, Pyrazolines, Pyrazolidines, Indazoles and Condensed Rings; Herausgeber A. Weissberger, Interscience Publishers, New York-London-Sidney 1967 und dort zitierte Literatur). Bevorzugt werden 1-(Hydroxyaryl)-3-aryl-propan-1,3-dione oder 1-(Hydroxyaryl)-alkan-1,3-dione mit 20- bis 80%iger wäßriger Hydrazinlösung in Ethanol bei Siedetemperatur entsprechend Reaktionsgleichung A, wobei Ar, R und R' die angeführte Bedeutung haben, umgesetzt.



Die für dieses Herstellungsverfahren erforderlichen 1-(Hydroxyaryl)-1,3-dicarbonylverbindungen der allgemeinen Formel II sind entweder bekannt oder lassen sich nach Standardmethoden der organisch-präparativen Chemie, z. B. durch Claisen-Kondensation von Hydroxyaryl-alkylketonen mit aliphatischen oder aromatischen Carbonsäureestern, durch Umlagern von 2-Acyloxyacetophenonen oder O-Acyl-acetonaphtholen nach Baker-Venkataraman oder durch Acylieren von Ketonen bzw. entsprechender Enamine mit Acylhalogeniden herstellen, wobei in mindestens einem der Reaktionspartner die Hydroxyarylgruppe vorgegeben sein muß.

Weiterhin können die erfundungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I durch Reaktion von Hydrazinhydrat oder Hydraziniumsalzen mit Chalcondibromiden (Sharma, T.C.; Saksena, V.; Reddy N.J.: Acta chim. Acad. Sci. hung. 93, 415 (1977)), mit 3-Brom-flavanonen (Reddy, N.J.; Sharma, T.C.: Indian J. Chem. 248, 715 (1985)) oder mit Flavonen (Baker, W.; Harborne, J.B.; Ollis, W.D.: J. Chem. Soc. London 1952, 1294; Kallay, F.; Janzso, G.; Koczor, I.: Tetrahedron Letters 1968, 3853; Reddy, N.J.; Sharma, T.C.: Indian J. Chem. 248, 715 (1985)) erhalten werden. Die Umsetzung von Chalconen mit einer o-Hydroxygruppe in einem Phenylring mit Hydrazin führt zu 2-Hydroxyphenyl-pyrazolinen, aus denen durch Oxydation, z. B. mit MnO₂ (Sharma, T.C.; Saksena, V.; Reddy, H.J.: Acta chim. Acad. Sci. 64, 408 (1987)), oder durch katalytische Dehydrierung (DE 24 41 504; DE 26 02 965) ebenfalls die erfundungsgemäßen Verbindungen erhalten werden können. Die für diese Synthesemethoden erforderlichen Ausgangsstoffe sind entweder bekannt oder lassen sich nach bekannten Methoden herstellen. Im Schema B sind die einzelnen Reaktionswege zur Herstellung der erfundungsgemäßen Verbindungen skizziert. An ausgewählten Ausführungsbeispielen ist die Herstellung dieser Verbindungen näher erläutert. In Tabelle I sind typische Vertreter der erfundungsgemäßen Verbindungen aufgelistet.

Schema B:

Darstellung verschiedener Wege zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I am Beispiel Ar = 2-Hydroxyphenyl

5

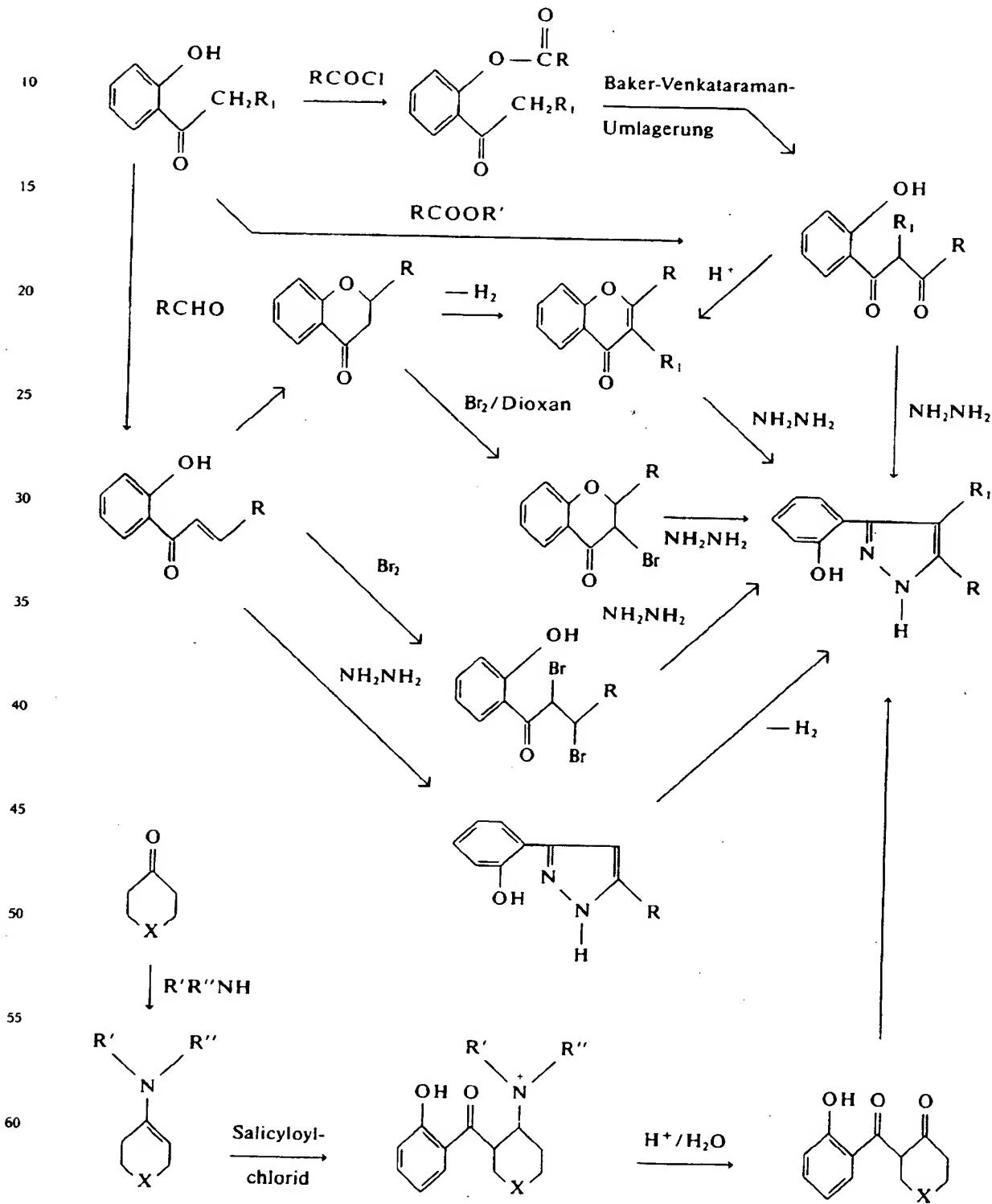
65 $\text{X} = (\text{CH}_2)_n$ $n = \text{z. B. } 0, 1, 2$

Tabelle 1

Auswahl typischer Vertreter der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I

Lfd. Nr.	Chemische Bezeichnung	Schmelzbereich	
1	3(5)-(2-Hydroxyphenyl)-pyrazol	98–9°C	
2	3(5)-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-pyrazol	150–2°C	
3	3(5)-(5-Brom-2-hydroxyphenyl)-pyrazol	157–9°C	
4	3(5)-(2-Hydroxyphenyl)-5(3)-methylpyrazol	133–4°C	10
5	3(5)-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-5(3)-methylpyrazol	160–1°C	
6	3(5)-(6-Brom-2-hydroxyphenyl)-5(3)-methylpyrazol	159°C	
7	3(5)-(2-Hydroxy-3-methylphenyl)-5(3)-methylpyrazol	133–4°C	
8	3(5)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-5(3)-methylpyrazol	104–6°C	15
9	3(5)-(5-Brom-2-hydroxyphenyl)-5(3)-ethylpyrazol	122°C	
10	3(5)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-5(3)-ethylpyrazol	144–5°C	
11	3(5)-(2-Hydroxyphenyl)-4,5(3)-dimethylpyrazol	116–8°C	
12	3-(2-Hydroxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydroindazol	140–3°C	
13	3(5)-(2-Hydroxyphenyl)5(3)-phenylpyrazol	141–3°C	20
14	3(5)-(2-Hydroxy-3-methylphenyl)-5(3)-phenylpyrazol	181–4°C	
15	3(5)-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)-5(3)-phenylpyrazol	185–6°C	
16	3(5)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-5(3)-phenylpyrazol	158–60°C	
17	3(5)-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-5(3)-phenylpyrazol	177–9°C	
18	3(5)-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-5(3)-phenylpyrazol	193°C	25
19	3(5)-(2-Hydroxy-3,4-dimethylphenyl)-5(3)-phenylpyrazol	199°C	
20	3(5)-(2-Hydroxy-3,5-dimethylphenyl)-5(3)-phenylpyrazol	189–91°C	
21	3(5)-3,5-Dichlor-2-hydroxyphenyl)-5(3)-phenylpyrazol	222°C	
22	3(5)-(2-Hydroxyphenyl)-5(3)-(4-methoxyphenyl)-pyrazol	179°C	
23	3(5)-(2-Hydroxy-4-methylphenyl)-5(3)-(4-methoxyphenyl)-pyrazol	151–3°C	30
24	3(5)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-5(3)-(4-methoxyphenyl)-pyrazol	173–6°C	
25	3(5)-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-5(3)-(4-methoxyphenyl)-pyrazol	184–6°C	
26	3(5)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-5(3)-(4-chlorphenyl)-pyrazol	205–8°C	
27	3(5)-(2-Hydroxyphenyl)-5(3)-(4-nitrophenyl)-pyrazol	129°C	
28	3(5)-(2-Hydroxy-4,5-dimethylphenyl)-5(3)-(4-nitrophenyl)-pyrazol	252–°C	35
29	3(5)-(1-Hydroxy-5-methylphenyl)-4-methyl-5(3)-phenylpyrazol	147–8°C	
30	3(5)-(1-Hydroxy-2-naphthyl)-5(3)-phenylpyrazol	220–2°C	
31	3(5)-(1-Hydroxy-2-naphthyl)-5(3)-(4-methoxyphenyl)-pyrazol	171–80°C	
32	3(5)-(1-Hydroxy-2-naphthyl)-5(3)-(2-chlorphenyl)-pyrazol	200–3°C	

40

Die Lipoxygenasehemmung der erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I wurde in zwei voneinander unabhängigen Testsystemen nicht-pflanzlicher Lipoxygenasen nachgewiesen:

– an der isolierten 15-Lipoxygenase aus Kaninchenretikulozyten, deren Eignung als Testsystem auf potentielle Arzneimittel bekannt ist (vgl. Schewe, T. u. a.: Prostaglandins, Leukotrienes and Medicine 23, 155–60 (1986); Slapke, J. u. a.: Biomed. Biochim. Acta 45, 1267–75 (1986),

45

– am zellulären 5-Lipoxygenasesystem von polymorpdkernigen Leukozyten des Menschen.

Die Cyclooxygenasehemmung wurde an der partikulären Prostaglandin H-Synthase aus Bläschendrüsen von Schafsböcken aufgezeigt. Die Bestimmung der Aktivitäten der 15-Lipoxygenase und der Prostaglandin H-Synthase erfolgten jeweils oxygraphisch bei 25°C bei pH 7,4 bzw. 8,0 mit Linolsäure bzw. Arachidonsäure als Substrat, wie an anderer Stelle beschrieben (vgl. Schewe, T. u. a.: Prostaglandins and related substances – A practical approach (C. Benedetto u. a., eds.) IRL Press Oxford 1987, pp. 229–42). Das jeweilige Enzym wurde im Meßpuffer mit der Testsubstanz jeweils fünf Minuten bis zum Reaktionsstart durch Substrat vorinkubiert. Die Testsubstanzen wurden in 2-Methoxyethanol gelöst zugesetzt, wobei die Lösungsmittelkonzentration 1 Vol.-% nicht überschritt.

50

Die Verfahrensweise der Prüfung auf Hemmung des 5-Lipoxygenaseweges ist in Beispiel 5 beschrieben.

In Tabelle 2 sind die Ergebnisse der Prüfung auf Hemmung der 15-Lipoxygenase, der 5-Lipoxygenase und der Cyclooxygenase einiger ausgewählter erfindungsgemäßer Verbindungen angegeben.

60

Tabelle 2

Halbhemmkonzentrationen ausgewählter erfindungs- gemäßer Verbindungen in den drei Testsystemen

5	Lfd. Nr. nach Tab. 1	Halbhemmkonzentrationen ($\mu\text{mol/l}$)			
		15-Lipoxygenase	5-Lipoxygenase LTB ₄ -Bildg.	5-HETE-Bildg.	Prostaglandin H-Synthese
10	10	13	1	5,8	250
	13	4,2	1	10	25
	14	56	1	1,1	1000
	15	700	1,8	1,8	700
	16	5,7	0,85	3,2	52
	17	4,3	1	3,3	700
	20	250	5	4,3	800
	23	150	1,2	2,2	40
	24	5	0,4 – 0,9	1,1	45
	25	10,5	4	5	1000
20	26	27,5	0,7	1,6	200
	28	100	0,4	0,4	1000
	29	8,8	4,8	5,4	50

25 Die Hemmung des 5-Lipoxygenaseweges des Arachidonsäurestoffwechsels wurde weiterhin in komplexeren biologischen Systemen nachgewiesen, z. B. an der arachidonsäureinduzierten Kontraktion von Lungenstreifen des Meerschweinchens sowie in Ganztierversuchen an ovalbumin-sensibilisierten Meerschweinchen.

Aus den letzteren Befunden sowie den in Tabelle 2 angeführten Werten geht hervor, daß die erfindungsgemäßen Verbindungen *in vitro* und *in vivo* wirksame 5-Lipoxygenasehemmer sind. Aufgrund der heutigen Kenntnisse über die Rolle des 5-Lipoxygenaseweges leiten sich daraus wertvolle pharmakologische Eigenschaften ab. Sie sind als Arzneimittel bei der Behandlung einer Reihe entzündlicher Prozesse und anderer Erkrankungen einsetzbar, so z. B. als Antiallergika, Antiasthmatische, Antirheumatische, Antiatherosklerotika, Antimetastatika, Gastroprotektiva, als Mittel zur Prophylaxe und Therapie aller Formen des Schocks (Endotoxin-Schock u. a.), zur Nachbehandlung des Herzinfarkts, zur Behandlung ischämischer Zustände des Gehirns, wie z. B. Gehirnschlag und Migräne, sowie bei Organtransplantationen zur Verhinderung der Transplantatabstoßungsreaktionen. Sie sind vor allem bei solchen entzündlichen Erkrankungen therapeutisch wirksam, die mit einer Leukozyteninfiltration einhergehen, die durch das Lipoxygenaseprodukt Leukotrien B₄ vermittelt wird, insbesondere bei entzündlichen Hauterkrankungen einschließlich der Schuppenflechte (Psoriasis), bei Lebercirrhose und bei Glomerulonephritis.

40 Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können in bekannter Weise zu pharmazeutischen Zubereitungen, die neben geeigneten, nicht toxischen, pharmazeutisch inerten festen oder flüssigen Trägerstoffen, Füllstoffen, Formulierungshilfsmitteln und gegebenenfalls anderen Zusatzmitteln, wie z. B. zum Färben oder zur Verbesserung des Geruchs oder des Geschmacks, eine oder mehrere der erfindungsgemäßen Verbindungen enthalten, verarbeitet werden. Bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen sind Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder, Sprays, Aerosole und Zerstäubungspräparate für inhalative Applikation. Der oder die Wirkstoffe können auch, gegebenenfalls zusammen mit Träger-, Füll- und/oder Hilfsstoffen, zu Mikrokapseln verarbeitet werden. Weiterhin können sie auch zusammen mit anderen geeigneten pharmazeutischen Wirkstoffen zu den oben angegebenen pharmazeutischen Zubereitungen verarbeitet werden.

50 Die therapeutisch wirksamen Verbindungen können in den oben genannten Zubereitungen in 0,1 bis 99,5 Massenprozenten, vorzugsweise von 0,5 bis 90 Massenprozenten, enthalten sein.

Die Wirkstoffe oder die daraus hergestellten Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rektal appliziert werden. Die Dosierungen liegen im allgemeinen in einem Bereich zwischen 0,1 und 50 mg/kg Körpermasse innerhalb von 24 Stunden, können aber in besonderen Fällen nach oben oder unten abweichen. Die Applikation kann als Einzelgabe oder in mehreren Teilgaben erfolgen.

Beispiele

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie aber einzuschränken.

60

Beispiel 1:

Herstellung von 3(5)-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-5(3)-ethylpyrazol

65 6,65 g (0,032 mol) 1-(2-Hydroxy-5-methylphenyl)-1,3-pentadion (erhalten nach Baker, W.: J. Chem. Soc. London 1933, 1381 – 9) werden in 150 ml Ethanol gelöst und 11 g 50%ige wäßrige Hydrazinlösung zugefügt. Das Reaktionsgemisch wird eine Stunde zum Sieden erhitzt und nach Abkühlen in 400 ml kaltes Wasser eingerührt. Der ausgefallene Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und aus wäßrigem Alkohol unter Zusatz von

DE 41 26 543 A1

etwas Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 5,0 g (= 76,7% d. Th.) weiße Kristalle, F. 144 – 5°C.

Beispiel 2:

Herstellung von 3(5)-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-5(3)-phenylpyrazol (lfd. Nr. 17 in Tab. 1)

7,0 g (0,025 mol) 1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-propan-1,3-dion werden in 100 ml Ethanol gelöst und mit 10 ml einer 50%igen wäßrigen Hydrazinlösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird nun 1 bis 2 Stunden zum Sieden erhitzt, wobei die anfangs intensiv gelbe Lösung fast farblos wird. Nach beendeter Reaktion (Kontrolle mittels DC) werden etwa 50 ml in Wasser eingerührt und überschüssiges Hydrazin mit verdünnter Salzsäure neutralisiert. Der leicht graue Niederschlag wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Methanol umkristallisiert.

Man erhält 4,8 g (= 69,6% d. Th.) weiße Kristalle, F. 177 – 9°C. Im Dünnschichtchromatogramm (Merck Fertigfolie Kieselgel GF₂₅₄, Laufmittel Toluol/Essigester 9:1) wird im UV-Licht und durch Besprühen mit 5%iger FeCl₃-Lösung nur ein Fleck detektiert.

Statt 50%iger wäßriger Hydrazinlösung kann ebensogut die entsprechende Menge Hydrazinhydrochlorid eingesetzt werden, wobei vorteilhafterweise ein Säureacceptor, wie z. B. ein Alkalicarbonat oder -acetat, zugesetzt wird.

Das 1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-propan-1,3-dion wurde wie folgt erhalten:
34,1 g (0,2 mol) 2-Hydroxy-5-chloracetophenon (hergestellt aus p-Chlorphenylacetat durch Fries'sche Verschiebung in Gegenwart von wasserfreiem AlCl₃) werden in 40 ml trockenem Pyridin gelöst und unter Rühren und Kühlen langsam 28,2 g (0,2 mol) Benzoylchlorid zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird noch eine Stunde auf 90°C erwärmt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wird dann in verdünnte Salzsäure gegossen. Aus der schwach sauren wäßrigen Phase scheidet sich das entstandene 2-Benzoyloxy-5-chloracetophenon ab, das in 200 ml Toluol aufgenommen wird. Die Toluolphase wird abgetrennt, neutral gewaschen, mittels Wasserabscheidern azeotrop getrocknet und danach mit 60 g wasserfreiem Kaliumcarbonat 6 bis 10 Stunden unter Rühren zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der entstandene gelbe Kristallbrei abgesaugt, mit Toluol und Hexan gewaschen und getrocknet. Dann gibt man den Kristallbrei portionsweise unter intensivem Rühren in 20%ige Essigsäure, wobei überschüssiges Kaliumcarbonat in Lösung geht und das gewünschte 1-(5-Chlor-2-hydroxyphenyl)-3-phenyl-propan-1,3-dion zurückbleibt. Der Feststoff wird abgesaugt, gut mit Wasser gewaschen und getrocknet. Man erhält 24,2 g (= 44% d. Th.) goldgelbe Kristalle, die ohne weitere Reinigung wie oben beschrieben umgesetzt wurden.

Beispiel 3:

Herstellung von 3-(2-Hydroxyphenyl)-4,5,6,7-tetrahydroindazol (lfd. Nr. 12. in Tab. 1)

13 g (0,062 mol) 2-Salicyloyl-cyclohexanol werden in 50 ml Ethanol gelöst, auf 50°C erwärmt und tropfenweise mit 16 g einer 50%igen wäßrigen Hydrazinlösung versetzt. Nach beendeter Zugabe wird noch zwei Stunden zum Sieden erhitzt, wobei eine klare bräunliche Lösung entsteht. Nun destilliert man einen Teil des Lösungsmittels ab, röhrt den Rückstand in 200 ml Wasser ein und neutralisiert mit verdünnter Salzsäure. Der ausgefallene bräunliche Feststoff wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen, getrocknet und aus Toluol unter Zusatz von etwas Aktivkohle umkristallisiert. Man erhält 4,2 g (= 32,8% d. Th.) eines weißen Pulvers, F. 140 – 3°C. Im Dünnschichtchromatogramm (Merck Fertigfolie Kieselgel GF₂₅₄, Laufmittel Toluol/Essigester 9:1) wird im UV-Licht und durch Besprühen mit 5%iger FeCl₃-Lösung nur ein Fleck detektiert.

Das als Ausgangsprodukt eingesetzte 2-Salicyloyl-cyclohexanon wurde wie folgt erhalten:
16,7 g (0,1 mol) Morphinocyclohexen, 12,1 g (0,12 mol) über Natrium getrocknetes Triethylamin und 150 ml Benzen werden zusammen auf 35°C erwärmt und dann tropfenweise mit 23,8 g (0,12 mol) Acetylsalicylsäurechlorid versetzt. Man röhrt das Reaktionsgemisch nach beendeter Zugabe weitere zwei Stunden bei 35°C und läßt dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen. Das ausgefallene Triethylaminhydrochlorid wird abgesaugt und das Filtrat mit 50 ml 20%iger Salzsäure eine Stunde zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen trennt man die Phasen, bringt die wäßrige Phase auf pH 5 und extrahiert sie mit Benzen. Die benzenischen Phasen werden vereinigt, neutral gewaschen und getrocknet. Nach Abdestillieren des Benzens hinterbleiben 15,8 g (= 72,2% d. Th.) eines braunen, sirupartigen Rückstandes, der ohne weitere Reinigung wie oben beschrieben umgesetzt wurde.

Beispiel 4:

Herstellung von 3(5)-(1-Hydroxy-2-naphthyl)-5(3)-phenylpyrazol (lfd. Nr. 30 in Tab. 1)

7,25 g (0,025 mol) 1-(1-Hydroxy-2-naphthyl)-3-phenylpropan-1,3-dion werden in 100 ml Ethanol suspendiert, mit 8 g einer 50%igen wäßrigen Hydrazinlösung versetzt und unter Rühren zum Sieden erhitzt. Das anfangs orangegelbe Reaktionsgemisch färbt sich zunächst dunkelgrün und nimmt allmählich eine hellgelbe Farbe an. Wenn nach etwa zwei Stunden die Reaktion beendet ist (Kontrolle mittels DC), gießt man das Reaktionsgemisch in 400 ml kaltes Wasser, neutralisiert mit verdünnter Salzsäure und saugt die ausgefallenen Kristalle ab. Nach dem Waschen mit Wasser wird getrocknet und nochmals mit heißem Toluol gewaschen. Man erhält 5,1 g (= 71,2% d. Th.) eines weißen, kristallinen Produktes, F. 219 – 21°C. Umkristallisieren aus viel Toluol führte zu keiner Erhöhung des Schmelzpunktes.

DE 41 26 543 A1

Das 1-(1-Hydroxy-2-naphthyl-propan-1,3-dion wurde wie folgt erhalten:

13,1 g (0,07 mol) 1-Hydroxy-2-acetonaphthon (erhalten nach Witt, O.N., Braun, O.: Ber. 47, 3216 (1914)) werden in 100 ml trockenem Aceton gelöst und 9,7 g (0,07 mol) wasserfreies Kaliumcarbonat zugefügt. Unter Röhren werden nun 9,8 g Benzoylchlorid zugetropft und danach 10 Stunden zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen werden entstandenes Kaliumchlorid und überschüssiges Kaliumcarbonat abgesaugt und gut mit Aceton gewaschen. Filtrat und Waschacetin werden vereinigt und dann das Lösungsmittel abdestilliert. Es bleiben 16,3 g rohes 1-(Benzoyloxy)-2-acetonaphthon zurück, das ohne weitere Reinigung nach Baker-Venkataraman umgelaugt wird. Dazu löst man es in 60 ml Dimethylsulfoxid und gibt unter Röhren bei Raumtemperatur 6,7 g gepulvertes Kaliumhydroxid zu. Nach zweistündigem Stehen bei Raumtemperatur röhrt man die rotbraune Lösung in 400 ml kaltes Wasser ein und neutralisiert das Gemisch mit Essigsäure. Die ausgefallenen gelben Kristalle werden nun abgesaugt und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion und zuletzt mit warmem Methanol gewaschen. Man erhält so 13,2 g (65% d. Th.) eines fast sauberen Produktes, F. 138 – 43°C, das ohne weitere Reinigung wie oben beschrieben umgesetzt wurde.

15

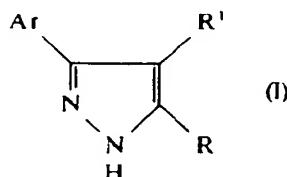
Beispiel 5:

Ermittlung der Hemmung des 5-Lipoxygenaseweges des Arachidonsäurestoffwechsels

Zum Nachweis der Hemmung des Lipoxygenasewegs des Arachidonsäurestoffwechsels wurden isolierte polymorphe Leukozyten (neutrophile Granulozyten) des Menschen als Testobjekt eingesetzt. Die Zellen wurden nach üblichen Verfahren aus dem Blut freiwilliger Spender, die keinerlei Medikamente zu sich nahmen und keine nachweisbaren Erkrankungen zum Zeitpunkt der Untersuchungen durchmachten, gewonnen und bei 37°C in Gegenwart des Calcium-Ionophors A 23187 mit 5 µM ¹⁴C-markierter Arachidonsäure in Abwesenheit (Kontrollansätze) oder in Gegenwart einer der erfindungsgemäßen Verbindungen (Testansätze) 5 Minuten inkubiert. Danach wurde die Reaktion durch Zusatz von 1 M Zitronensäure gestoppt. Die Lipide wurden mit Ethylacetat extrahiert und anschließend dünnenschichtchromatographisch auf Kieselgel-Fertigplatten im Fließmittelsystem Chloroform-Methanol-Eisessig-Wasser 90:7:1:0,7 getrennt. Nach Sichtbarmachen der Lipide durch Ioddampf wurde die Radioaktivitätsverteilung mit einem DC-Radioscanner aufgezeichnet. Als authentische Standards wurden Arachidonsäure sowie die Lipoxygenaseprodukte 5-HETE, 15-HETE und Leukotriene B₄ mitgeführt. Während in den Kontrollansätzen reproduzierbare Mengen der Produkte des 5-Lipoxygenaseweges 5-HETE und Leukotriene B₄ nachweisbar waren, traten in den Testansätzen deutliche Hemmungen der Bildung dieser Produkte in Abhängigkeit von Art und Konzentration der erfindungsgemäßen Verbindung auf, wie aus der Größe der Peakflächen abgeleitet werden konnte. Aus den Hemmwerten der einzelnen Verbindungen bei verschiedenen Konzentrationen wurden graphisch die Halbhemmkonzentrationen (IC₅₀) ermittelt. Aus dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen ging weiter hervor, daß die Hemmung der Bildung der Lipoxygenaseprodukte durch die Leukozyten sehr spezifisch erfolgt, da der Einbau der markierten Arachidonsäure in Phospholipide und Triacylglycerole unter gleichen Bedingungen nicht gehemmt, sondern sogar stimuliert wurde. Die Testergebnisse einiger ausgewählter erfindungsgemäßer Verbindungen sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Patentansprüche

1. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an 3(5)-(Hydroxyaryl)-pyrazolen der allgemeinen Formel I



worin

55 Ar einen 2-Hydroxyphenylrest, der gegebenenfalls mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Substituenten, wie z. B. Alkyl, Alkoxy, Halogenalkyl, CF₃, F, Cl, Br, CN, NO₂, OH, einer 3- bis 6-gliedrigen Alkylenbrücke zwischen zwei benachbarten Kohlenstoffatomen oder mit einem ankondensierten Benzoring versehen sein kann,

60 R Wasserstoff, Alkyl, Phenyl, Naphthyl, wobei Phenyl- und Naphthylreste gegebenenfalls durch einen oder mehrere gleiche oder verschiedene Substituenten, wie z. B. Alkyl, Alkoxy, F, Cl, Br, CF₃, CN, NO₂, OH, substituiert sein können,

R' Wasserstoff, Alkyl, Cycloalkyl und

R und R' zusammen eine 3- bis 5-gliedrige Alkylenbrücke darstellen können.

65 2. Verwendung von 3(5)-(Hydroxyaryl)-pyrazolen gemäß Anspruch 1 als Lipoxygenase- und gleichzeitig Cyclooxygenasehemmer zur Behandlung und/oder Prophylaxe von allen Formen des Asthma bronchiale, von entzündlichen und allergischen Erkrankungen verschiedener Organe (z. B. Lunge, Leber, Niere, Herz, Auge), von Schockzuständen, von Hautkrankheiten — insbesondere Psoriasis und polymorphen Lichtdermatosen, bei ischämischen Zuständen des Gehirns, zur Nachbehandlung des Herzinfarktes sowie bei der

DE 41 26 543 A1

Organtransplantation zur Verhütung der Transplantatabstoßung.

3. Pharmazeutische Zubereitungen, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine oder mehrere Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 1 enthalten.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

- Leerseite -

THIS PAGE BLANK (USPTO)